Antikoagulantien während der Schwangerschaft

(Übersicht zur Literatur aus den Jahren 1945-1970)

Mathilde Brill

1972

Aus der I. Frauenklinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. J. Zander

Antikoagulantien während der Schwangerschaft
(Übersicht zur Literatur aus den Jahren 1945-1970)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Mathilde Brill

aus
Kirchveischede
1971

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter:	Priv.-Doz. Dr. med. H. Ludwig
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. J. Zander
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

ANTIKOAGULANTIEN WÄHREND DER SCHWANGERSCHAFT

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546027_0013

MEINEN ELTERN
in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Ursachen der Thrombose und ihre Behandlung	1
Antikoagulantien	1
Indikationen für Antikoagulantien	2
Heparin	7
Heparinoide	8
Cumarine	9
Zusammenfassung	22
Literaturverzeichnis	23

Ursachen der Thrombose und ihre Behandlung.

Die Ursachen, die zur Thrombose führen, sind erstmalig von VIRCHOW 1846 festgestellt und später durch die Veröffentlichungen von LUBARSCH 1905 und ASCHOFF 1925 bestätigt worden:

1. Verlangsamung der Geschwindigkeit des venösen Rückstromes
2. Schädigung des Gefäßwandendothels
3. Störungen der Gerinnungsmechanismen des Blutes

Zur Bekämpfung der Venostase im Beckenraum und in den Beinen nach Operationen haben sich Kompressionsverbände, Frühaufstehen und Beinhochlagerung bewährt.

Mit den Möglichkeiten der Beeinflussung von Gefäß, Strömungsgeschwindigkeit und Blutgerinnungsfaktoren bei der Entstehung thromboembolischer Erkrankungen, sind die physikalische wie auch die chirurgische Therapie mehr und mehr in den Hintergrund gestellt worden, um nun mit chemischen Verbindungen intravasal entstandene Thromben in ihrem weiteren Wachstum zu hindern, bzw. sie möglichst wieder zur Rückbildung zu bringen.

Die Permeabilität der Gefäßwand sucht man mit Vitamin-P-Präparaten herabzusetzen. Entzündungshemmend wirkt das 3,5 Dioxo-1,2-diphenyl-4-nbutyl-pyrazolidin. Die lokale Durchblutung kann durch Infusion von Panthesin-Hydergin verbessert werden.
Neben der Blutstromverlangsamung und Gefäßwandschädigung kommt es auch zu Veränderungen der Blutgerinnung und der Blutzusammensetzung. Zur Bekämpfung dieser Veränderungen stehen die gerinungshemmenden Mittel zur Verfügung, die als "Dauerantikoagulantien" oder als "Sofortantikoagulantien", entsprechend ihrer Wirkungsweise, bezeichnet werden.

Antikoagulantien

Zu den "Dauerantikoagulantien" zählen die Derivate des Cumarin (z.B. Marcumar, Sintrom) und des Indandion, die

im allgemeinen peroral verabreicht werden. Diese Substanzen wirken auf die 1. Phase der Gerinnung, in welcher bei Anwesenheit von Ca-Ionen, Faktor V, Faktor VII und anderer Faktoren aus dem Prothrombin in Gegenwart von Thrombokinase das Thrombin entsteht. Cumarine hemmen die Prothrombinbildung in der Leber, wodurch die Entstehung des Thrombins ausbleibt und die II. Phase des Gerinnungsvorganges fortfällt, nämlich die von Fibrin aus inaktivem Fibrinogen. Da die Cumarine über den Umweg einer Hemmung der Prothrombinbildung in der Leber wirken, tritt die volle Wirkung erst etwa nach 28 Stunden ein. Es müssen zunächst das im Blut vorhandene Prothrombin und der Faktor VII aufgebraucht werden. Die Wirkungsdauer beträgt weitere 2 - 3 Tage. Dadurch wird eine Kumulation begünstigt, weswegen eine laufende Überwachung der Gerinnungswerte erforderlich ist. Zwischen den verschiedenen Cumarinderivaten besteht insofern ein Unterschied als sie verschieden schnell eliminiert werden, so daß die jeweils benötigten Erhaltungsdosen und die Abklinggeschwindigkeiten sehr differieren. Bei Marcumar, das nach Sintrom und Dicumarol die geringste Abklinggeschwindigkeit besitzt, ist deshalb auch die Kumulationsgefahr am größten.

Unter der Bezeichnung "Sofortantikoagulantien" versteht man die Heparine (z.B. Liquemin), Heparinkörper (z.B.Eleparon und die Heparinoide (z.B. Thrombocid), welche parenteral appliziert werden und einmal die Bildung von Fibrin aus Fibrinogen und zum anderen die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin hemmen. Die Heparinoide werden aus pflanzlichen Ausgangsstoffen gewonnen, die Heparinkörper sind ebenso wie die Nativheparine tierischer Herkunft. Bei intravenöser Injektion wikren sie sofort und machen das Blut für ca. 4 - 8 Stunden ungerinnbar.

Indikationen

Die Venenthrombose in der Gravidität ist selten (1 auf 330 Schwangerschaften in Zentraleuropa). STAMM errechnete auf Grund einer zentraleuropäischen Sammelstatistik aus dem

Jahre 1957 aus ca. 135 000 Graviditäten eine ungefähre Thrombosemorbidität von 0,3 % und einer Embolimortalität von 0,05 % (46).

Ullery (1954) ermittelte aus der Literatur 135 Fälle von Phlebothrombose während der Schwangerschaft; bei 97 wurde keine Antikoagulantientherapie durchgeführt. Es kam zu 18 Lungenembolien, von denen 15 zum Tode führten (eine mütterliche Mortalität von 15 %, Tab. I). Dagegen ereigneten sich bei den übrigen 38 mit Antikoagulantien behandelten Fällen keine tödlichen Embolien, obwohl 7 Patientinnen vor Beginn der Antikoagulantientherapie eine Lungenembolie durchmachten (50) Tab. II.

Tabelle I. Nicht mit Antikoagulantien behandelte Fälle von Phlebothrombose ante partum (nach Ullery)

Autoren	Jahr	Zahl d. bericht. Fälle	Fälle m. Lungeninfarkten	Tödliche Embolien
Remy	1922	3	3	3
Holzmann	1924	10	1	1
Knauer	1927	4	4	4
Bansillon a. Pigeaud	1931	1	0	0
Laffont a. Schebat	1932	1	1	1
Friedlander	1936	1	0	0
Rochat	1939	2	1	1
Faureau	1939	1	0	0
Simard	1939	6	0	0
Maxwell	1939	1	0	0
Walsh and Barone	1947	3	1	1
Nyklicek	1948	1	1	0
Donaldson	1950	48	3	2
Davis	1951	2	0	0
Hallum a. Newham	1951	5	1	0
Thornton	1951	1	0	0
Ullery	1954	7	2	2
Gesamt		97	18	15 (15 %)

Tabelle II. Mit Antikoagulantien behandelte Fälle von Phlebothrombose ante partum

Autoren	Jahr	Zahl d. bericht. Fälle	Fälle m. Lungeninfarkten	Tödliche Embolien
Yahr, Reich a. Egger	1945	2	0	0
Green a. Loewe	1947	1	0	0
von Sydow	1947	1	0	0
Felder	1949	2	0	0
Sachs and Labate	1949	1	1	0
Weiss and Turner	1949	1	0	0
Adamson,Weaver a.Jaimet	1950	5	1	0
Davis	1951	1	0	0
Thornton	1951	2	0	0
Ware	1951	3	0	0
Wright, H.P.	1951	10	2	0
Mansell	1952	5	1	0
Flood	1953	2	2	0
Ullery	1954	2	0	0
		38	7	0

Von 158 nicht mit Antikoagulantien behandelten Fällen mit 26 Lungenembolien (16,4 %), von denen 21 (13,2 %) zum Tode führten, stellt VILLASANTA (1965) einer zweiten Gruppe von 110 Fällen gegenüber, bei denen eine Antikoagulantientherapie durchgeführt wurde. In dieser Gruppe traten 23 Lungenembolien auf (20,9%), doch nur eine davon verlief tödlich (0,9 % (52)

Von 25 082 Schwangerschaften aus den Jahren 1951-1964 ermittelten AARO et al. insgesamt 381 superfizielle und tiefe Phlebothrombosen. 46 ereigneten sich ante partum, davon verliefen 37 superfiziell. Das entspricht also einer Morbidität an superfizieller Thrombophlebitis von 1:678, an tiefer Phlebothrombose von 1:2787 (1), woraus ersichtlich ist, daß die Varicophlebitis in der Gravidität, entstehend aus der Schwangerschaftsvarikose (24, 35), etwa 4 mal häufiger ist als die tiefe Phlebothrombose

Eine Antikoagulantientherapie in graviditate ist weiterhin angezeigt bei kardiovaskulären Erkrankungen, bei Endotoxinschock (11), bei septischen periuterinen Venenthrombosen, wie z.B. beim Seifenabort (56) und bei mesenterialen Gefäßkomplikationen (13)

ROTHE und JALUVKA berichten von 2056 bekannt gewordenen peripartalen Sterbefällen in den Jahren 1958 bis 1965, von denen 126 durch pulmonale Thromboembolie bedingt waren. 8 waren auf Lungenembolien intra graviditatem zurückzuführen, 6 Fälle ereigneten sich nach Abortus, 3 Fälle nach ektopischer Graviditat und 109 Fälle im Wochenbett. Von 69 Fällen versuchte man den Ursprungsort der Embolie zu verdeutlichen, der in 39 Fällen (56,5 %) im Bereich der Beckenvenen und in 22 Fällen (31,9 %) im Bereich der Beinvenen lag. In 8 Fällen (11,6 %) wurden sowohl die Venen der unteren Extremitäten als auch die Beckenvenen als Ursprungsort angegeben. Vergleicht man diese Werte mit einer Sammelstatistik von KOLLER, MARBET, MERZ und STAMM (26), nach denen der Ursprungsort in 70 bis 95 % der Fälle in den tiefen Beinvenen und nur in 5 bis 20 % in den Beckenvenen gefunden wird, so könnte die Feststellung, daß in den vorliegenden Fällen die zum Tode führenden Embolien weit mehr von den Beckenvenen ausgehen, dadurch erklärt werden, daß diese ausschließlich in Zusammenhang mit den Gestationsvorgängen auftraten.(42)

Die Schwangerschaftsthrombose neigt zu einem außerordentlich chronischen und rezidivierendem Verlauf. Die Rückfälle erscheinen nach einigen Wochen wieder, meist von einem Bein auf das andere übergehend (Abb. 1). Trotzdem ist die Embliemortalität während der Schwangerschaft sehr gering (1 Embolietod auf 20 000 Schwangerschaften in Zentraleuropa). Offenbar kommt es fruhzeitig zu einer Fixation zwischen Venenwand und Thrombus, so daß nur die Hälfte aller Schwangerschaftsthrombosen embolische Schübe auslösen. (46)

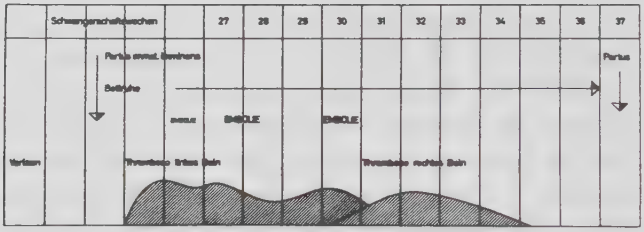

Abb. 1 Die relativ seltene Thrombose in der Schwangerschaft ist charakterisiert durch ihren hartnäckigen, rezidivierenden Verlauf. Da die Kausalfaktoren (Schwangerschaft) pesistieren, ist während der ganzen Gravidität mit Rückfällen zu rechnen (nach Stamm).

Im Verlauf einer Schwangerschaftsthrombose ist nicht nur die Mutter, sondern auch das Kind gefährdet. STAMM beobachtete in 20 % das intrauterine Absterben infolge Anoxämie bei embolischen Schüben.

Massive Endothelschäden, wie z.B. bei Status nach einer Thrombophlebitis, beeinflussen die intravasale Gerinnung mit Sicherheit. So hatten von 56 graviden Thrombosepatientinnen 13 (25 %) bereits früher einmal eine Thrombophlebitis durchgemacht. "Ausdruck der vegetativ gesteuerten Umwälzungen im Organismus" (STAMM) während der Schwangerschaft sind die Veränderungen der Blutbestandteile. Die Thrombocyten nehmen zu, die Fibrinogenkonzentration steigt an und die Quickwerte gehen herauf. Auf Grund von Messungen nimmt STAMM an, daß parallel zum Abfall der gerinnungsfördernden Faktoren ein Anstieg der Hemmkörper erfolgt. Das vegetative Gleichgewicht und die Blutge-

rinnung werden erst gestört, wenn der Organismus wie bei der Schwangerschaft überlastet ist und es zu vegetativen Regulationsstörungen kommt. Infolgedessen kommt es z. B. zu zunehmenden thrombotischen Vorgängen in den Beinvenen. (47)

Tabelle III. Zunahme der Schwangerschaftsthrombose mit fortschreitender Gravidität (56 Patientinnen) (nach Stamm)

1. - 10. Schwangerschaftswoche	3 Thrombosen
11. - 20. Schwangerschaftswoche	12 Thrombosen
21. - 30. Schwangerschaftswoche	16 Thrombosen
31. - 40. Schwangerschaftswoche	25 Thrombosen

Heparin

Aus zahlreichen Versuchen und Mitteilungen aus der Literatur kann man schließen, daß Alpha-Heparin (z.B. Liquemin) die Plazenta offenbar nicht durchdringt (1, 6, 10, 19, 22, 29, 41, 42, 46, 47, 51). Bis jetzt wurde nie eine Mitteilung von Blutungen bei Neugeborenen unter Heparintherapie bekannt gegeben, abgesehen von einer kasuistischen Mitteilung (Lit. bei 51), in der von einer vorzeitigen Lösung der Plazenta während Heparintherapie berichtet wird, und in einem weiteren Fall von einer Hämorrhagie unter der Geburt nach Heparinbehandlung. Ebensowenig wurden tödliche Blutungszwischenfälle bei Heparin-behandelten Schwangeren beobachtet.
RUNGE und HARTERT (1954) behandelten eine Patientin, bei der eine Schwangerschaftsunterbrechung vorgenommen werden mußte, 5 Tage lang mit höchsten Dosen Liquemin Depot (zwischen 40 000 und 80 000 IE pro die). Nach der Interruptio konnte man weder makroskopisch noch mikroskopisch beim Foeten und in der Plazenta eine Blutung feststellen. Ebenso injizierten sie in 3 Fällen wegen Femoralisthrombose im 8. Schwangerschaftsmonat Liquemin, ohne Komplikationen bei der Geburt und Schädigungen der Neugeborenen zu beobachten. (43)

FLESSA et al., die 7 Patientinne kurz vor der Geburt mit Heparin behandelten und unter der Geburt sowohl das Blut der Mütter als auch der Neugeborenen untersuchten, stellten den antikoagulierenden Effekt nur im mütterlichen Blut, nicht aber in dem der Kinder fest. (19)

Aus diesen klinischen Erfahrungen geht hervor, daß Heparin die Plazenta offenbar nicht passieren kann und zumindest nach der 12. Schwangerschaftswoche ohne Gefahr für die Frucht injiziert werden kann. LUDWIG lehnt eine Heparinbehandlung vor der 12. Schwangerschaftswoche ab, da der Fibrinwall zwischen uterinem Eibett und Trophoblast in den ersten Wochen nach der Nidation auch mechanisch-stabilisierende Funktionen erfüllt.

Heparinoide

Für eine Behandlung mit Heparinoiden während der Schwangerschaft sprechen einige positive Erfahrungen. (17, 36, 48, 55)
THOMASCHECK (1951) injizierte in den letzten beiden Schwangerschaftsmonaten insgesamt bis zu 9 500 mg Thrombocid ohne schädliche Nebenwirkungen für Mutter und Kind. (48)

ESSER und SCHOLL (1951) injizierten 3 Kaninchen während der Trächtigkeit hohe Dosen Thrombocid. Obwohl die Gerinnungszeiten fast immer eine erhebliche Verlängerung aufwiesen, starben von den 16 neugeborenen, lebenden, ausgetragenen Tieren nur drei (eine Letalität von 19 % für neugeborene Kaninchen liegt im Bereich der Norm). Die zugrunde gegangenen Tiere zeigten makroskopisch sowie mikroskopisch keine Anhaltspunkte für eine Thrombocid-Schädigung, die übrigen Tiere zeigten einen normalen Entwicklungsverlauf. Wie die klinischen Untersuchungen an Patientinnen ergaben, sind die Resultate analog den Verhältnissen bei den Tierversuchen. ESSER und SCHOLL applizierten thrombosegefährdeten Schwangeren 4 Tage vor der Geburt relativ hohe Dosen Thrombocid (600 bis 800 mg pro die). In 3 Fällen verlief die Geburt normal und ohne wesentliche Blutungen.

Bei der 4. Patientin, bei der eine Atonie des Uterus vorlag, kam es zu einer starken Nachgeburtsblutung. (17) Jedoch wurde auch eine negative Erfahrung mit Thrombocid gemacht (Lit. bei 9). Bei einer Patientin, die im 9. Schwangerschaftsmonat mit Thrombocid behandelt wurde, mußte wegen Praeklampsie eine Schnittentbindung durchgeführt werden. 2 Tage später traten schwere Blutungen in die Bauchdecken und in den Uterus auf.

Cumarine

Die Meinungen über die Frage, ob bei Verabreichungen von Dicumarinen in der Schwangerschaft Schädigungen für die Frucht zu befürchten seien oder nicht, gehen weit auseinander.
An verschiedenen Tierarten ist geprüft worden, ob Cumarine die Plazenta passieren können. QUICK demonstrierte 1946 an einem schwangeren Hund, der in der letzten Woche der Schwangerschaft therapeutische Mengen Dicumarol erhielt, daß 4 von den insgesamt 7 neugeborenen Hunden an Hämorrhagien eingingen, und daß keiner ohne Vitamin K-Gabe überlebt hätte. 3 von den 4 zugrundegegangenen Hunden zeigten ein blutgefülltes Abdomen, während man bei dem 4. intramuskuläre Blutungen fand, jedoch nicht genug, um die drastische Anämie zu erklären. (40)
Ebenso haben KRAUS und Mitarbeiter (1949) schädliche Einflüsse der Dicumaroltherapie an trächtigen Kaninchen nachgewiesen. In einer ersten Versuchsgruppe wurde bei einem Prothrombin - Index zwischen 10 und 30 % zwischen dem 5. und 24. Tag Dicumarol gegeben. Alle Kaninchen starben zwischen dem 26. und 31. Tag. Sämtliche Foeten waren intrauterin abgestorben.
Weitere 4 Kaninchen einer zweiten Versuchsreihe wurden bei einem Prothrombin - Index - Grenzwert von 10 % zwischen dem 4. und 14. Schwangerschaftstage mit Dicumarol behandelt. Ein Tier kam mit Vaginalblutungen am 26. Tag ad exitum. Im Uterus fand man einen mazerierten Foeten.

Die übrigen Tiere warfen spontan. Einige Foeten lebten, die Mehrzahl war intrauterin abgestorben. Bei den lebenden betrug der P.I. nur zwischen 1 und 5 %. Alle überlebten die erste Woche post partum nicht und zeigten eine ausgesprochene hämorrhagische Diathese. Die Verfasser schreiben die Verblutung nach dem Wurf einer physiologischen Senkung des Prothrombin-Spiegels am ersten Tag nach der Geburt zu, zuzüglich einer Senkung durch das Dicumarol. (27)
ESSER (1950) beobachtete bei Hunden und Kaninchen, die mit Dicuman behandelt wurden, das Absterben der Frucht infolge Hämorrhagien. Schon bei nichttoxischen Dosen kam es zum intrauterinen Fruchttod und zu lebensbedrohlichen Blutungen ex utero unter der Geburt. Lebendgeborene Jungtiere gingen fast alle in den ersten Tagen nach dem Wurf unter den Zeichen der inneren Verblutung ein. (16)

LUDWIG (1966) berichtet von neugeborenen Kaninchen, deren Mütter in den letzten sieben Tagen der Tragzeit mit Cumarinen i.v. auf 10 bis 20 % Quickwert eingestellt worden waren, mit Blutungen an allen geburtsmechanisch beanspruchten Stellen als auch inneren Blutungen. (29)

Doch nicht nur der reine Verblutungstod stellt die einzige Gefahr für die Frucht dar. KNAKE und VILLMAR (1953) stellten fest, daß Foeten, bzw. Neugeborene, deren Mütter in der zweiten Schwangerschaftshälfte mit durchaus therapeutischen Dosen Dicumarol behandelt wurden, eine Entwicklungshemmung zeigten. Bei allen Versuchstieren ergab sich folgender histologischer Leberbefund: Die Leber der neugeborenen, bzw. voll ausgereiften Foeten wies einen Reifegrad auf, der dem eines erst etwa 3 bis 4 cm langen Foeten entsprach. Bei den am Lebem gebliebenen 3 Monate alten Jungtieren waren immer noch Blutbildungsherde in so großer Zahl nachweisbar, daß der histologische Befund mit dem von unbehandelten, etwa 1 Tag alten Tieren identisch war. Auch in der weiteren Entwicklung konnte man

bei den Tieren ein Nachwirken dieser Störung feststellen, denn diese waren normalen, gleichaltrigen Tieren an Größe und Beschaffenheit des Fells unterlegen und waren insgesamt lebensuntüchtiger. (25)

Auch BREITNERS (1952) Tierversuche ergaben eindeutig eine Schädigung der tierischen Frucht bei Cumarinbehandlung des Muttertieres während der Trächtigkeit, wenn der Prothrombinspiegel unter eine gewisse Grenze absank. (9) Aus Abb. 2 geht hervor, daß ein Kaninchen mit einem Gewicht von 2700 g, dessen Prothrombinwerte nach Verabreichung von 1 - 2,5 mg/kg Dicumarol stark absanken, am 13. Tag der Verabreichung zwei Junge warf, von denen eins bereits tot war und das andere nach 5 Tagen einging.

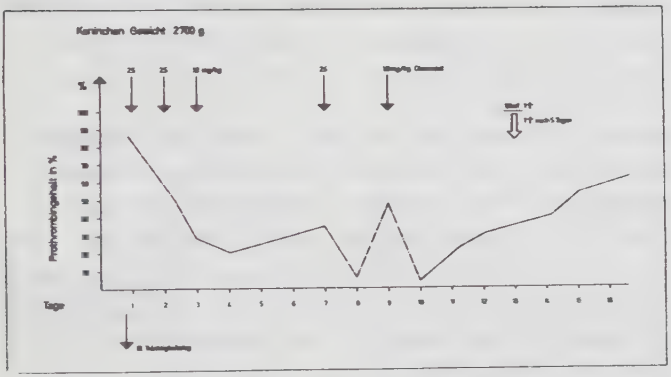

Abb. 2 Nach Verabreichung von 1 - 2,5 mg/kg Dicumarol beobachtet man ein starkes Absinken des Prothrombinspiegels, welches eine starke Schädigung der tierischen Frucht zur Folge hat (nach MERZ und BREITNER).

Die histologische Untersuchung der Leber ergab eine hochgradige fettige Degeneration und diffuse Nekroseherde. (34)

Es entsteht nun die Frage, inwieweit man die Ergebnisse der Tierversuche auf den Menschen übertragen kann. Von vielen Seiten ist dieses Problem auch an schwangeren Frauen experimentell angegangen worden. Wegen erwiesener diaplacentarer Passage und auf Grund zahlreicher kasuistischer Beiträge über Schädigungen der Frucht, bzw. des Neugeborenen und Fälle von intrauterinem Fruchttod, wird die Anwendung von Cumarinen überwiegend für kontraindiziert gehalten. (1, 3, 6, 12, 16, 20, 23, 27, 29, 33, 34, 38, 39, 47, 52) (vgl. Tab III, S. 13)

VON SYDOW war der erste, der schädigende Wirkungen durch die Dicumarolbehandlung während der Schwangerschaft auf den Foetus beschrieb. Die Mutter hatte im letzten Schwangerschaftsmonat wegen Thrombophlebitis 1750 mg Dicumarol erhalten. Unter der Geburt betrug die Prothrombinkonzentration 33 %. Das Neugeborene, dessem Prothrombinspiegel unter 10 % lag, zeigte cerebrale und subcutane Blutungen und entwickelte 3 Wochen post partum einen Hydrocephalus. (53)

SACHS und LABATE berichten von einer 23-jährigen Mehrgebärenden, die von der 28. Schwangerschaftswoche an wegen Embolie insgesamt 6.850 mg Dicumarol verabreicht bekam. Nach Medikation von 3.750 mg kam es zum intrauterinen Fruchttod am Anfang der 36. Schwangerschaftswoche. Die Untersuchung der nach 20 Tagen ausgestoßenen Frucht ergab schwere Kephalhämatome sowie massive Blutungen in der Thymusdrüse, ins Pericard und in die Pleurahöhlen. Als Todesursache wurde von den Autoren Verblutung infolge Dicumarolverabreichung angenommen. (44)

KNAKE und VILLMAR berichten einen ähnlichen Fall von einer Patientin, die in der zweiten Schwangerschaftshälfte wegen einer schweren Thrombophlebitis des linken Oberschenkels insgesamt 1.150 mg Dicumarol erhalten hatte. 13 Tage nach der Geburt begann das bis dahin reife und lebensfrische Neugeborene plötzlich asphyktisch und schlaff zu werden und kam noch am gleichen Tag ad exitum. Die Sektion ergab beider-

Tab. III Intrauteriner Fruchttod unter Cumarintherapie

Autoren	Jahr	Anzahl d. berichtet. Fälle	verabreichtes Medikament	Morphologische Beobachtung
von Sydow	1947	1	Dicumarol	cerebrale u. subcutane Blutungen, Hydrocephalus
Sachs u. Labáte	1949	1	"	Kephalhämatome, massive Blutungen i.d. Thymusdrüse, ins Pericard u.i.d. Pleurahöhlen
Inake u. Villmar	1953	1	"	hämorrhagische Infarzierung d. Nieren u. Nebennieren, petechielle Blutungen im Bereich der Pleura und der Epikards
Breitner	1952	2	"	Abortus
Schedel u. Skibbe	1949	1	"	Abortus
Gordon u. Dean	1955	2	"	sub arachnoidale, pericardiale u. gastrische Hämorrhagien
Blum	1957	1	"	Abortus
Walter	1959	1	Tromexan	Massenblutungen in d.Peritoneal- u. Liquorraum
Epstein	1959	3	Warfarin	Abortus
Mahairas u.Weingold	1963	1	Warfarin	Hämorrhagien im Thymus
Baron et al.	1963	1	Indandionderivat	Hämopericard, intracapsuläre Thymusblutung, Mediastinalhämatom, Lungenblutung
Segelski	1964	2	Warfarin	Abortus
Ludwig	1970	1	Marcumar	Multiple Haut-,Schleimhaut- u. innere Blutungen, vorwiegend unter der Leberkapsel, in den Lungen u. in der Periventrikularzone des Gehirns

seits sehr große Nieren mit frischer hämorrhagischer Infarzierung, auch der Nebennieren, bei primärer Venenthrombose. Außerdem bestanden ein Leberoedem und ausgedehnte petechielle Blutungen im Bereich der Pleura und des Epikards. Die histologische Leberuntersuchung ergab kleinfleckige Blutbildungsherde und undeutliche Läppchenzeichnung. Die Kapillaren waren erweitert und bluthaltig; die Leberzellen zum Teil vakuolisiert und fetthaltig. Der histologische Nierenbefund ergab einen frischen wandständigen Thrombus imHauptstamm der Nierenvene. (25)

Im Ausland werden an gewissen Orten Dicumarin-Präparate zur Abtreibung der Frucht benutzt. (33)

Über zwei Fälle von Abortus, die mit größter Wahrscheinlichkeit auf Überdosierung von Dicumarol zurückzuführen sind, berichtet BREITNER. (9)

SCHEDEL und SKIBBE führten bei einer 37-jährigen Frau, die glaubte, im zweiten Monat schwanger zu sein, eine Dicumarolbehandlung durch. Noch vor dem Eintreffen des positiven Ergebnisses der Friedmann'schen Schwangerschaftsreaktion trat ein Abort ein. (45)

ALVAREZ (1953) behandelte eine 38-jährige Patientin im sechsten Schwangerschaftsmonat wegen akuter tiefer Phlebothrombose für 21 Tage mit Dicumarol. Sofort nach der Geburt zeigte das Kind allmählich auftretende gastrointestinale Hämorrhagien, die mit Vitamin K behandelt wurden. Das Kind hatte einen linken Klumpfuß, zeigte aber sonst keine Besonderheiten. (3)
GORDON und DEAN verordneten einer Patientin, die später Zwillinge gebar, wegen tiefer Thrombophlebitis in den Beinvenen Dicumarol. Der erste Zwilling wurde tot geboren mit subarachnoidalen, pericardialen und gastrischen Hämorrhagien. Der andere Zwilling starb 35 Tage nach der Geburt wegen intracranieller Blutung. (21)

MERZ und BREITNER (1956) gingen in der Weise vor, daß sie an Frauen, bei denen aus medizinischen Gründen eine Interruptio vorgenommen werden mußte, die Wirkung der Dicumarine auf die Frucht untersuchten, indem das Prothrombin über mehrere Tage auf Werte von 3 - 10 % gesenkt wurde. Die Ergebnisse waren nicht eindeutig. Die per sectionen entwickelten Feten zeigten teilweise makroskopisch sichtbare Hämatome, vor allem am Kopf und an den Extremitäten. Diese Blutungen hätte man zunächst auf die niedrigen Prothrombinwerte zurückführen können, doch konnte man ähnliche Blutungen auch bei den Kontrollfeten unbehandelter Frauen antreffen. Ebenso konnte keine sichere histologische Schädigung festgestellt werden, lediglich an der Plazenta ergab sich ein Verdacht auf Hämatombildung und Zottendegeneration. Im ganzen ist also das Ergebnis zumindest als unsicher zu bezeichnen. (34)

BLUM berichtet einen Fall von intrauterinem Fruchttod, der wenigstens zum Teil auf eine Dicumarolbehandlung zurückzuführen ist. Der Tod des Feten trat gleichzeitig mit einem plötzlichen Abfall des mütterlichen Prothrombinspiegels ein. Die Autopsie des Feten ergab jedoch keine Blutungen oder sonstige Schäden, die die Dicumaroltherapie verursacht haben könnte. (7)

WALTER referierte über eine Geburt, die normal und ohne Komplikationen unter Tromexan ablief, das Kind jedoch 22 Stunden nach der Geburt starb. Die Autopsie ergab Massenblutungen in den Peritoneal- und Liquorraum, sowie Metrorrhagien im Darm, im Subcutangewebe und im Gehirn. (54)

QUEENVILLE (1959) beobachtete 2 intrauterine Totgeburten, die in Tabelle IV beschrieben sind. In beiden Fällen wurden ziemlich große Mengen Dicumarol und Tromexan verabreicht.

Tab. IV Intrauterine Todefälle bei Antikoagulantientherapie.

Fall	Zeitpunkt d.intrauterinen Fruchtodes	Art u. Dauer d. Behandl.	Höchste Prothrombinzeit	Fetus	Plazenta	Vorausgegangene Fehlgeburten
1	30 Wochen	Dicumarol 1400 mg/ 13 Tage	44,6	Hämoglobinverfärbungen in einig. Organen	normal	keine Fehlgeburt
2	23 Wochen	Dicumarol 1850 mg/ 16 Tage, Tromexan 2400 mg/ 16 Tage.	33,5	Mazeriert	normal	1 Abortus

Die Prothrombinzeit betrug in keinem Fall mehr als 45 Sekunden. Die Tatsache, daß der Tod der Foeten zu dem Zeitpunkt eintrat, als die Hypoprothrombinämie ihren Höhepunkt erreichte (s. Abb. 3 und 4), läßt einen Zusammenhang mit der Antikoagulantientherapie vermuten. (39)

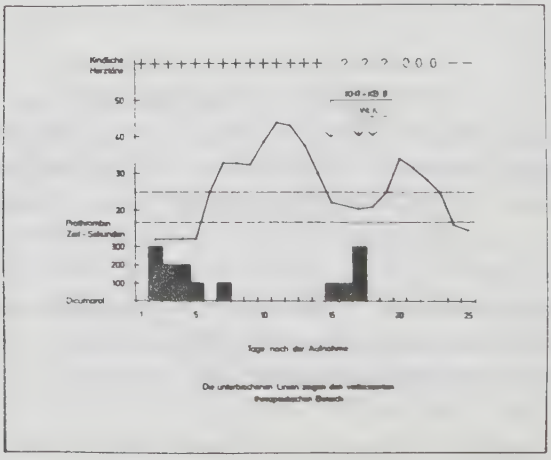

Abb. 3 Erster Fall. Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß die höchste Prothrombinzeit unter 45 Sekunden liegt. Nach dem 11. Tag der Dicumarolbehandlung sinkt dann die Prothrombinzeit unter einen bestimmten Wert, was einen Herzstillstand zur Folge hat.(nach Queenville)

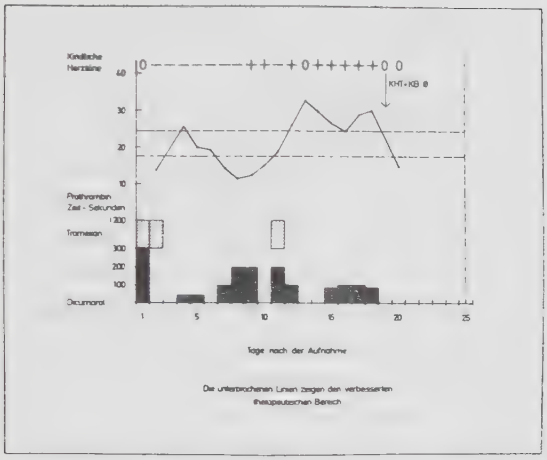

Abb. 4 Zweiter Fall. Bei Gabe hoher Dosen Dicumarol und Tromexan sinkt die Prothrombinzeit, die unter einem bestimmten Wert einen Herzstillstand zur Folge hat. (nach Queenville)

EPSTEIN macht in 3 Fällen die Warfarintherapie für den intrauterinen Fruchttod verantwortlich. Bei allen 3 Fällen lag die Prothrombinaktivität unterhalb des therapeutischen Bereiches. (15)
MAHAIRAS und WEINGOLD konnten ebenfalls einen Fruchttod nach Warfarintherapie beobachten. Bei der Untersuchung des Foeten fand man eine Hämorrhagie im Thymus. (31)
BARON et al. berichten über eine Patientin, deren Kind nach Indandionbehandlung mit Hämoperikard, intracapsulärer Thymusblutung, Mediastinalhämatom und Lungenblutungen geboren wurde. (5)
Auch CEGELSKI schildert einen Fall von einer Patientin, bei der es in der 28. Schwangerschaftswoche nach Warfarinbehandlung zur Frühgeburt kam. Das Kind starb innerhalb von 24 Stunden an intracraniellen Blutungen. Bei einer

weiteren mit Warfarin behandelten Patientin ereignete sich in der 26. Schwangerschaftswoche ein Abort. (12)

Auch die nachfolgend dargelegte Beobachtung von POHL und KORNHUBER (1966) zeigt, daß die Cumarintherapie während der Schwangerschaft ein Risiko für den Foeten birgt. Die Mutter, eine 26-jährige Zweitgebärende, wurde während der letzten beiden Schwangerschaftsmonate wegen einer Unterschenkelthrombophlebitis mit einem Cumarinpräparat behandelt. Der Quickwert wurde regelmäßig kontrolliert und mit einer halben Tablette täglich (= 1,5 mg) auf Werten zwischen 30 und 50 % gehalten (oberhalb des therapeutischen Bereiches). Am Tag der Entbindung betrug der Thromboplastinwert 65 %. Die postpartale Blutstillung bereitete Schwierigkeiten. Das reife Neugeborene zeigte eine hydrozephale Kopfform, der Kopfumfang lag mit 42 cm 7 cm über der Norm. Schädelnähte und Fontanellen waren anfangs wegen ausgedehnter Weichteilhämatome nicht abzugrenzen. Es bestand ein ausgeprägtes Sonnenuntergangsphänomen. Die Blutungsanämie von 6,4 g % Hämaglobin und 1,9 Millionen Erythrozyten/mm^3 hatten zum Schock geführt. Die Blutungszeit war auf über 10 Minuten verlängert und die Thrombozytenzahl betrug 270 000/mm^3. Eine Lumbalpunktion am 7. Lebenstag ergab einen rein blutigen Liquor. Die Hämatome hatten sich nun weitgehend zurückgebildet. Die nach 4 Wochen durchgeführten Gerinnungsuntersuchungen ergaben einen Quickwert von 80 %, 70% Prothrombin, 45 % Faktor VII und 70 % Faktor V. Eine Leberparenchymschädigung auf Grund dieser Befunde äußerte sich jedoch nicht in anderen Laboratoriumsbefunden. In den nachfolgenden Wochen besserte sich der Zustand des Kindes deutlich. Der Kopfumfang nahm nicht weiter zu, das Sonnenuntergangsphänomen schwand und die Schädelnähte schlossen sich. Mit 8 Wochen zeigte das Kind eine altersgemäße statische und geistige Entwicklung. Das Elektroenzephalogramm war verlangsamt und ein linksseitiger Herdbefund blieb nachweisbar. (38)

STAMM (1967) prüfte Nabelvenenblut von Kindern, deren Mütter bis zum Ende der Austreibungsperiode unter Marcumar standen und von Kindern, deren Mütter ohne Medikamente blieben, auf seine Gerinnungsverhältnisse. Die Blutgerinnungszeit der Kinder, deren Mütter mit dem Antikoagulans behandelt worden waren, war deutlich verlängert.
Die gleichen Gerinnungsbestimmungen hat er mit Kindern durchgeführt, deren Mütter bis zum Augenblick der Geburt unter therapeutischer Heparindosierung standen. Bei diesen Kindern fand sich kein Unterschied in der Gerinnungszeit gegenüber normalen Neugeborenen. (47)

Eine Patientin bekam in der 20. Schwangerschaftswoche Marcumar zur Langzeitprophylaxe verabreicht, um ein Thromboemborierezidiv in der Schwangerschaft zu verhüten. In der 28. Schwangerschaftswoche kam sie mit einem totgeborenen Kind (keine Mazerationszeichen, frischtotes unreifes Kind) nieder. Obduktionsbefund: Multiple Haut-, Schleimhaut- und innere Blutungen, vorwiegend unter der Leberkapsel, in den Lungen und in der Periventrikulärzone des Gehirns. (30)

Es fehlt allerdings auch nicht an Berichten über Cumarinbehandlung in graviditate, durch welche die Frucht in keiner Weise geschädigt schien. (2, 4, 8, 14, 18, 28, 32, 37, 43, 49, 57, 58)
YAHR behandelte 1945 zwei Patientinnen im 3. und 7. Schwangerschaftsmonat mit je über 1000 mg Dicumarol innerhalb von 7 Tagen, FELDER (1949) ebenfalls zwei Patientinnen und ADAMSON (1950) vier Patientinnen, ohne abnorme Blutungen unter und nach der Geburt zu beobachten.

DAVIS (1951) beschreibt einen Fall, THORNTON zwei Fälle und WRIGHT berichtet von 8 Patientinnen, die in verschiedenen Zeiten ihrer Schwangerschaft erfolgreich mit einem Cumarin-Derivat behandelt wurden. (58)
MANSELL (1952) konnte fünf Fälle beobachten, in denen in der 11., 20., 24. und 32. Schwangerschaftswoche große Mengen von Dicumarol gegeben wurden -eine Patientin erhielt ab der

8. Schwangerschaftswoche insgesamt 12.000 mg Dicumarol- ohne schädigende Einflüsse auf Mutter und Kind. (32) RUNGE und HARTERT (1954) haben in 2 Fällen vor einer indizierten Schwangerschaftsunterbrechung im 3. und 4. Monat der Schwangerschaft die Patientinnen 10 Tage lang mit den höchst zulässigen therapeutischen Dosen von Marcumar behandelt, um seine Einwirkung auf die Gravidität zu prüfen. Sie erreichten hierbei Verlängerungen der Gerinnungszeit bis auf den 2,5-fachen Normalwert und einen Quickwert unter 12 %. Klinische Störungen bei den Patientinnen traten nicht ein. Nach durchgeführter Interruptio fand man weder makroskopisch noch mikroskopisch Veränderungen der Frucht oder der Plazenta. (43)

Bei einer 22-jährigen Patientin wurde im 9. Schwangerschaftsmonat wegen tiefer Phlebothrombose des rechten Oberschenkels eine Antikoagulantientherapie mit Athrombon (aus der Dicumarolreihe) durchgeführt. Der Quickwert wurde auf 20 % gesenkt und für 12 Tage mit geringen Schwankungen konstant gehalten. Bei einem Quickwert von 25 % kam es zur Spontangeburt eines lebensfrischen Knaben. Es folgten eine komplikationslose Nachgeburtsperiode und ein komplikationsloser Wochenbettverlauf. (4)
Ebenfalls keine Gefahr für die Frucht unter Dicumarolbehandlung sieht OFFERGELD (1959). Kleine Nager erhielten 2 Tabletten Marcumar pro die; diese Dosis wurde in der zweiten Schwangerschaftshälfte verringert und gegen Ende der Schwangerschaft meist wieder auf die Anfangdosis erhöht. Die Geburt erfolgte bei allen Tieren zeitgerecht und ohne Komplikationen. Blutaustritte aus dem Gefäßsystem wurden nicht beobachtet, und sowohl die makroskopische als auch die mikroskopische Untersuchung der Organe und der Plazenta ergaben nichts Pathologisches. Ebenso zeigten sich bei den Früchten weder Abweichungen der Organe von der Norm, noch waren Blutungen festzustellen. Die Weiterentwicklung verlief normal. (37)

KREMBS (1961) berichtet von einer Patientin, die ab der 12. Schwangerschaftswoche für 4 Monate mit Warfarin behandelt wurde. Die Geburt verlief zeitgerecht und ohne Komplikationen. Das Neugeborene zeigte keinerlei Schäden durch die Antikoagulantientherapie. (28)

Über 19 gesunde Neugeborene, deren Mütter in der Schwangerschaft Cumarin erhalten hatten, berichtet BRÄUTIGAM. (8)

Zusammenfassung

Thrombose und Embolie während der Schwangerschaft sind Komplikationen, die durch die Anwendung von Antikoagulantien erheblich reduziert worden sind. Die Medikamente, die zur Verfügung stehen, sind Heparin, Heparinoide und Cumarinderivate.
Cumarine treten in Abhängigkeit von der Konzentration im mütterlichen Blut in den fetalen Kreislauf über. Die mitgeteilten Fetalschäden nach Behandlung von Schwangeren mit Cumarinderivaten sollen Anlaß sein, diese Präparate in der Gravidität nicht mehr zu verwenden. Ebenso für die Langzeitbehadnlung Gravider sind Cumarine nicht geeignet. Die beobachteten Schädigungen stehen in Zusammenhang mit Molekülgröße und selektiver Passage durch die Plazenta. Dagegen ist gesichert, daß alpha-Heparin zumindest nach der 12. Schwangerschaftswoche die menschliche Plazenta nicht durchdringt. Bis jetzt wurde nie eine Mitteilung von Blutungen bei Neugeborenen unter Heparintherapie bekannt gegeben, abgesehen von einer kasuistischen Mitteilung, in der von einer vorzeitigen Lösung der Plazenta während der Heparinbehandlung berichtet wird, und in einem weiteren Fall von einer Hämorrhagie unter der Geburt nach Heparintherapie. Bei Venenthrombosen, Lungenembolien und zur Fortsetzung einer Antikoagulantienprophylaxe bei kardiovaskulären Erkrankungen in graviditate ist also natives Heparin indiziert. Auch Heparinoidbehandlungen Gravider haben sich abgesehen von einer negativen Erfahrung als klinisch ungefährlich für die Frucht erwiesen.

LITERATURVERZEICHNIS

1. AARO, L.A., JOHNSON, Th.R., JUERGENS, J.L.:
Acute superficial venous thrombophlebitis associated with pregnancy.
Amer. J. Obst. Gynec. 97, 514 (1967)

2. ADAMSON, D.L., WEAVER, R.T. and JAIMET, C.H.:
A new view on the use of Dicumarol in the pregnant patient.
Amer. J. Obst. Gynec. 59, 498 (1950)

3. ALVAREZ, J.:
Bishydroxycoumarin Therapy During Pregnancy.
J.Amer. Med.Ass. 153, 1142 (1953)

4. BACH, H.:
Thrombophlebitis und Thrombose in der Spätschwangerschaft und im Wochenbett.
Zbl.Gynäk. 79, 1135 (1957)

5. BARON, F., LEMAIRE, M. et MICHIELS, Y.:
Danger mortel pour le foetus des anticoagulants pendant la grossesse. p. 789.
Le contre - Est Medical (1963)

6. BELLER, F.K.:
Antikoagulantien - Geburtshilfe und Frauenheilkunde.
In: H.P. Kuemmerle, A. Senn, P. Rentchnick, M. Goossens (Hrs.) Klinik und Therapie der Nebenwirkungen. Thieme, Stuttgart (1960)

7. BLUM, M.:
Anticoagulant treatment of phlebothrombosis during pregnancy.
Amer. J. Obst.Gynec. 73, 440 (1957)

8. BRÄUTIGAM, H.H.:
in: Nebenwirkungen und Blutungen bei Antikoagulantien und Fibrinolytika.
F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart (1965)

9. BREITNER, J.:
Gefahren der Dicumarolbehandlung in der Schwangerschaft.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 12, 845 (1952)

10. BUTLER, B.C., TAYLOR, H.C. u. GRAF, S.:
The relationship of disorders of the clotting mechanism to toxaemia of pregnancy and the value of heparin in therapy.
Amer.J.Obst. Gynec. 60, 564 (1950)

11. CAVANAGH, D., ALBORES, E.A.:
Intravascular coagulation and fibrinolysin therapy in endotoxin shock.
Amer.J.Obst.Gynec. 92, 856 (1965)

12. CEGELSKI, F.C., DEWEESE, J.A. und LUND, C.J.:
Deep iliofemoral venous thrombosis during pregnancy.
Amer.J.Obst.Gynec. 89, 510 (1964)

13. COX, J.B.:
Mesenteric vascular occlusion in late pregnancy.
Amer. J.Obst.Gynec. 88, 128 (1964)

14. DAVIS,W.L.:
Antepartum phlebothrombosis and thrombophlebitis.
Amer.J.Obst.Gynec. 62, 353 (1951)

15. EPSTEIN, W.A.:
Antepartum fetal death during anticoagulant therapy for thromboembolism.
J.MT. Sinai Hosp. 26, 562 (1959)

16. ESSER, A.:
Erfahrungen mit Dicumarol in der Schwangerschaft und der Lactationsperiode.
Arch. Gynäk. 179, 87 (1950)

17. ESSER, A., SCHOLL, O.:
Erfahrungen mit Thrombocid in der Schwangerschaft,unter der Geburt und in der Lactationsperiode.
Med. Welt 20, 319 (1951)

18. FELDER, D.A.:
Evaluation of the various clinical signs of thrombophlebitis and experience in therapy with anticoagulants.
Surg., Gynec. and Obst. 88, 337 (1949)

19. FLESSA u. Mitarb.:
Placental transport of heparin.
Amer.J.Obst.Gynec. 93, 570 (1965)

20. FUNCK, H. u. Mitarb.:
Probleme in der Behandlung innerer Krankheiten bei Schwangeren.
Münch. Med. Wschr. 36, 1694 (1965)

21. GORDON, R.R., DEAN, T.:
Fetal deaths from antenatal anticoagulant therapy.
Brit.med.J 2,719 (1955)

22. HILLESMA, V., ZILLIACUS, H.:
in: Nebenwirkungen und Blutungen bei Antikoagulantien und Fibrinolytika.
F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart (1965)

23. JOSEPH, R., RIBIERRE, M., HEMERY, G., MIZZI:
Les hemorrhagies foetales provoquées par l' administration d' anticoagulants á la femme enceinte.
Sem.Hop. Ann. Pediat. 37, 2471 (1956)

24. KILBOURNE, N.J.:
Varicose veins of pregnancy.
Amer.J.Obst.Gynec. 25, 104 (1933)

25. KNAKE, H.J., VILLMAR, E.:
Zur Frage der Dicumarolbehandlung in der Schwangerschaft.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 13, 421 (1953)

26. KOLLER, T., MERZ, W.R., STAMM, H. und MARBET, R.:
in: Seitz und Amreich: Biologie und Pathologie des Weibes.
Erster Ergänzungsband 1957, S. 155

27. KRAUS, A., PERLOW, S., SINGER, K.:
Danger of dicumarol-treatment in pregnancy.
J.Amer.Med.Ass. 139, 758 (1949)

28. KREMBS, M.A., KOZINA, T.Y.:
Antenatal pulmonary embolic disease.
Amer.J.Obst.Gynec. 81, 1233 (1961)

29. LUDWIG, H.:
Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen und Behandlung der akuten Lungenembolie.
Münch.med. Wschr. 108, 1035 (1966)

30. LUDWIG, H.: Antikoagulantien i.d. Schwangerschaft u.i.Wochenbett
Geburtsh. u. Frauenheilk. 30, 337 (1970)

31. MAHAIRAS, G.H., WEINGOLD, A.B.:
Fetal bazard with anticoagulant therapy.
Amer.J.Obst.Gynec. 85, 234 (1963)

32. MANSELL, R.V.:
Antepartum dicumarol-therapy.
Amer.J.Obst.Gynec. 64, 155 (1952)

33. MERZ, W.R.:
Ist eine antikoagulierende Behandlung in der Schwangerschaft gestattet?
Schweiz.med.Wschr. 83, 1167 (1953)

34. MERZ, W.R., BREITNER, J.:
Wirkung der Dicumarine auf den Foetus und auf das Neugeborene.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 16, 426 (1956)

35. MULLANE, D.J.:
Varicose veins of pregnancy.
Amer.J.Obst.Gynec. 63, 620 (1952)

36. NIEL, W.:
Über weitere Erfahrungen mit Eleparon in der Geburtshilfe.
Med.Klin. 55, 233 (1960)

37. OFFERGELD, H.:
Antikoagulantien in der Schwangerschaft.
Med. Welt 11, 468 (1959)

38. POHL, M., KORNHUBER, B.:
Fruchtschädigung nach Antikoagulantienbehandlung in der Schwangerschaft.
Med.Klin. 61, 964 (1966)

39. QUEENVILLE, G., BARTON, B., McDEVITT, E. and WRIGHT, J.S.:
The use of anticoagulants for thrombophlebitis during pregnancy.
Amer. J.Obst.Gynec. 77, 1135 (1959)

40. QUICK, A.J.: E
Experimentelly induced changes in the prothrombin level of the blood.
J.Biol.Chem. 164, 371 (1946)

41. REITINGER, J.v., RIESS, H.:
Die praktische Verwertbarkeit der modernen Thromboseprophylaxe und Therapie während der Schwangerschaft und im Wochenbett.
Wiener klin. Wschr. 1955, S. 56 , 67, 56 (1955)

42. ROTHE, J., JALUVKA, V.:
Sterblichkeit infolge Thromboembolie während der Gestation.
Zbl.Gynäk. 91, 1036 (1969)

43. RUNGE, H., HARTERT, I.:
Methodische und klinische Erfahrungen bei der Therapie mit Antikoagulantien.
Gynaecologia 138, 110 (1954)

44. SACHS, J.J., LABATE, J.S.:
Dicumarol in the treatment of antenatal thromboembolic disease.
Amer.J.Obst. Gynec. 57, 965 (1949)

45. SCHEDEL, F., SKIBBE, J.:
Uber Thromboseprophylaxe mit Dicumarol.
Med.Klin. 44, 1173 (1949)

46. STAMM, H.:
Das typische Bild der geburtshilflichen und der gynäkologischen Thromboembolie.
Fortschr.Geburtsh.Gynäk. 17, 113 (1964)

47. STAMM, H.:
Thromboembolische Komplikationen in der Schwangerschaft.
Gynaecologia 164, 137 (1967)

48. THOMASCHECK, G.:
Klinische Kritik des synthet- ischen Heparins Thrombocid in der Geburtshilfe und Frauenheilkunde.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 11, 1077 (1951)

49. THORNTON, W.N., Jr.:
In discussion of the paper by Davis.
Amer.J.Obst. Gynec. 62, 357 (1951)

50. ULLERY, J.C.:
Thromboembolic disease complicating pregnancy and the puerperium.
Amer.J.Obst.Gynec. 68, 1249 (1954)

51. VILLASANTA, U.:
Thromboembolic disease in pregnancy.
Amer.J.Obst.Gynec. 93, 142 (1965)

52. VILLASANTA, U.:
Therapy in Antepartum Thrombophlebitis.
Obst.a.Gynec. 26, 534 (1965)

53. VON SYDOW, G.:
Hypoprothrombinemie och hjarnskada hos barn till dikumarin-behndlad moder. Nord. med. 34, 1171 (1947)

54. WALTER, M.:
Dis. Réunion Soc. Gynéc. Paris. Bull Fédér.Soc.Gynéc.Obstét. franc. 11, 99 (1959)

55. WEITZEL, H., SEEGER, W.:
Rezidivierende Lungenembolien ante partum.
Kasuist.Beitrag e. außerg. Fall. Geburtsh. u. Frauenheilk. 29, 146 (1969)

56. WILLE, P.:
Kann man Antikoagulantien beim Seifenabort anwenden?
Zbl.Gynäk. 78, 453 (1956)

57. WRIGHT, H.P.:
Venous thrombosis during pregnancy trated with Dicoumarin.
J.Obst. and Gynec. Brit.Emp. 58, 272 (1951)

58. YAHR, M.D., REICH, C. and EGGER, C.:
Surg., Gynec. and Obst. 80, 615 (1945)

Herrn Priv.-Doz. Dr.med. H. Ludwig möchte ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und für die jederzeit freundliche Unterstützung danken.

Lebenslauf

Am 28. Juli 1946 wurde ich als viertes Kind des Gutsbesitzers Heinrich Brill und seiner Ehefrau Therese, geb. Pöttgen in Kirchveischede Kreis Olpe geboren.

Von 1953 bis 1957 besuchte ich die Volksschule in Kirchveischede, anschließend das neusprachliche Mädchengymnasium in Olpe von 1957 bis 1959, ab 1959 die Realabteilung des neusprachlichen Mädchengymnasiums in Ahrweiler und ab 1961 das Mädchengymnasium in Wipperfürth, wo ich am 7. Februar 1966 die Reifeprüfung ablegte.

Zum Sommersemester 1966 begann ich das Studium an der Ludwig-Maximilians-Universität in München, wo ich am 2. Februar 1968 die ärztliche Vorprüfung ablegte.

Am 24. Febr. 1972 absolvierte ich das Staatsexamen.